

54/077231

PCTWELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

| | | |
|--|--|---|
| (51) Internationale Patentklassifikation ⁶: A61K 38/13, 47/14, 47/10, 9/48 | A1 | (11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 96/14079 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 17. Mai 1996 (17.05.96) |
| (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE95/00951 (22) Internationales Anmeldedatum: 19. Juli 1995 (19.07.95) (30) Prioritätsdaten: P 44 38 861.6 3. November 1994 (03.11.94) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): ARZNEIMITTELWERK DRESDEN GMBH [DE/DE]; Fachbereich Patente, Postfach 01 01 31/01 01 32, D-01435 Radebeul (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): OLBRICH, Matthias [DE/DE]; Zillerstrasse 12, D-01445 Radebeul (DE). PÖTTER, Heinrich [DE/DE]; Finstere Gasse 14, D-01445 Radebeul (DE). | (81) Bestimmungsstaaten: AU, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, EE, FI, HU, JP, KR, KZ, LT, LV, MX, NO, PL, RO, RU, SK, UA, US, UZ, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht Mit internationalem Recherchenbericht. <i>Intervention</i> <i>102(e)</i> | |
| (54) Title: NOVEL CYCLOSPORINE PREPARATION FORMS FOR ORAL ADMINISTRATION OF SIMPLE COMPOSITION AND HIGH BIO-AVAILABILITY, AND PROCESS FOR PRODUCING THEM (54) Bezeichnung: NEUE ZUBEREITUNGSFORMEN DES CYCLOSPORINS ZUR ORALEN APPLIKATION MIT EINFACHER ZUSAMMENSETZUNG UND HOHER BIOVERFÜGBARKEIT UND VERFAHREN ZU DEREN HERSTELLUNG (57) Abstract <p>The invention relates to novel preparation forms of cyclosporine of simple composition and high bio-availability for oral administration, containing 0.5 to 2 parts by weight (p/wt) of one or more amorphous cyclosporine(s), preferably cyclosporine A and/or cyclosporine G and 6 to 9 p/wt of one or more polyethylene glycol ester(s) of saturated C10-C22 hydroxy fatty acids, especially SOLUTOL® HS 15, and 1-3 p/wt of one or more monovalent or multivalent alcohols, preferably ethanol and propylene glycol. The medical form is produced by first dissolving the amorphous cyclosporine in ethanol and adding under agitation propylene glycol and SOLUTOL® until a clear, viscous solution is obtained, which is packed as a drinking solution or capsules in the prior art manner.</p> (57) Zusammenfassung <p>Die Erfindung betrifft neue Zubereitungsformen des Cyclosporins mit einfacher Zusammensetzung und hoher Bioverfügbarkeit zur oralen Applikation, die 0,5 bis 2 Gewichtsteile von einem oder mehreren amorphen Cyclosporin(en) bevorzugt Cyclosporin A und/oder Cyclosporin G enthalten sowie 6 bis 9 Gewichtsteile eines oder mehrerer Polyethylenglykolester von gesättigten C10-C22 Hydroxyfettsäuren insbesondere SOLUTOL® HS 15 sowie 1-3 Gewichtsteile ein oder mehrerer ein- oder mehrwertige Alkohole, bevorzugt Ethanol und Propylenglykol. Die Herstellung der Arzneiform erfolgt dadurch, daß zunächst das amorphe Cyclosporin in Ethanol gelöst wird und unter Rühren Propylenglykol und SOLUTOL® zugefügt werden bis eine klare, viskose Lösung entsteht, die in an sich bekannter Weise als Trinklösung oder Kapseln abgefüllt wird.</p> <i>102(e): 33-35, 39, 50</i> <i>103: 32, 41, 42-49</i> | | |

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

| | | | | | |
|----|--------------------------------|----|-----------------------------------|----|--------------------------------|
| AT | Österreich | GA | Gabon | MR | Mauretanien |
| AU | Australien | GB | Vereinigtes Königreich | MW | Malawi |
| BB | Barbados | GE | Georgien | NE | Niger |
| BE | Belgien | GN | Guinea | NL | Niederlande |
| BF | Burkina Faso | GR | Griechenland | NO | Norwegen |
| BG | Bulgarien | HU | Ungarn | NZ | Neuseeland |
| BJ | Benin | IE | Irland | PL | Polen |
| BR | Brasilien | IT | Italien | PT | Portugal |
| BY | Belarus | JP | Japan | RO | Rumänien |
| CA | Kanada | KE | Kenya | RU | Russische Föderation |
| CF | Zentrale Afrikanische Republik | KG | Kirgisistan | SD | Sudan |
| CG | Kongo | KP | Demokratische Volksrepublik Korea | SE | Schweden |
| CH | Schweiz | KR | Republik Korea | SI | Slowenien |
| CI | Côte d'Ivoire | KZ | Kasachstan | SK | Slowakei |
| CM | Kamerun | LI | Liechtenstein | SN | Senegal |
| CN | China | LK | Sri Lanka | TD | Tschad |
| CS | Tschechoslowakei | LU | Luxemburg | TG | Togo |
| CZ | Tschechische Republik | LV | Lettland | TJ | Tadschikistan |
| DE | Deutschland | MC | Monaco | TT | Trinidad und Tobago |
| DK | Dänemark | MD | Republik Moldau | UA | Ukraine |
| ES | Spanien | MG | Madagaskar | US | Vereinigte Staaten von Amerika |
| FI | Finnland | ML | Mali | UZ | Usbekistan |
| FR | Frankreich | MN | Mongolei | VN | Vietnam |

Neue Zubereitungsformen des Cyclosporins zur oralen Applikation mit einfacher Zusammensetzung und hoher Bioverfügbarkeit und Verfahren zu deren Herstellung

Die Erfindung betrifft Cyclosporin, insbesondere Cyclosporin A enthaltende flüssige Zubereitungsformen zur oralen Applikation.

Cyclosporine sind neutrale zyklische Peptide, die mikrobiell hergestellt werden. Wichtigster Vertreter der Cyclosporine ist Cyclosporin A, das in der Transplantationsmedizin zur Unterdrückung der Organabstoßung und bei der Knochenmarkstransplantation eingesetzt wird.

Cyclosporin A, seine mikrobiologische Herstellung sowie seine Isolierung und Reinigung bis zu einem amorphen, farblosen Pulver ist aus der DE-PS 24 55 859 an sich bekannt.

Zunehmend findet Cyclosporin A auch Eingang in die Behandlung von Autoimmunerkrankungen, wie Psoriasis, Uveitis, nephrotisches Syndrom und andere.

Entzündungshemmende und antiparasitische Eigenschaften sind für die Cyclosporine beschrieben.

Aufgrund des hydrophoben Charakters von Cyclosporin ist es schwierig pharmazeutische Zubereitungen herzustellen, die zu einer hohen Bioverfügbarkeit des Wirkstoffes führen. Insbesondere zeigen die bekannten Darreichungsformen eine sehr breite inter- und intraindividuelle Variabilität der pharmakokinetischen Parameter. Bei gleicher Dosierung variiert der Cyclosporin-Blutspiegel von Patient zu Patient um bis zu 50 %. Selbst bei ein und dem selben Patienten schwankt die Resorption beträchtlich. Die immunsuppressive Therapie ist jedoch auf ein sehr enges therapeutisches Fenster zwischen dosisabhängigen Nebenwirkungen und Abstoßung des transplantierten Organ angewiesen.

Schlechte Bioverfügbarkeiten sind insbesondere auf die schlechte Löslichkeit des Cyclosporins bei der Mischung der Cyclosporine in Darreichungsformen mit Wasser zurückzuführen.

Es hat daher nicht an äußerst zahlreichen Versuchen gefehlt, diese galenischen Probleme zu lösen.

Bekannte, kommerziell verfügbare Darreichungsformen setzen folglich komplizierte Systeme aus lipophilen und hydrophilen Lösungsmitteln sowie lösungsvermittelnden Detergenzien ein, mit denen Cyclosporine in Lösung gebracht werden und in wäßrigen Systemen in Lösung gehalten werden sollen. Sie bestehen aus zumindest 4 Bestandteilen nämlich Wirkstoff, pflanzliches Öl, Ethanol und einem Tensid.

Aus US Patent 4,388,307 ist die Verwendung von Öl und Ethanol als Trägermedium in Verbindung mit Co-Lösungsmitteln bekannt. In Anlehnung an dieses Patent enthalten handelsübliche Trinklösungen von Ciclosporin Olivenöl, Ethanol und als oberflächenaktiven Stoff Labrafil®. Diese Rezeptur bringt jedoch Probleme mit sich. Öle und oberflächenaktive Trägerstoffe haben oft einen unangenehmen Geruch und/ oder Geschmack. Außerdem neigen Öle mit ungesättigten Fettsäuren zum ranzig werden.

Zum zweiten ist in Rezepturen mit Ölen ein relativ hoher Gehalt an Ethanol erforderlich. Dieser hohe Ethanolgehalt bereitet jedoch Schwierigkeiten bei der Verabreichung der Präparate an Kinder und bringt Lagerprobleme mit sich.

Bei der Abfüllung in Kapseln muß zwecks Verdunstungsschutz ein erhöhter Aufwand bei der Konfektionierung durch Verpackung in Aluminiumblister betrieben werden.

Neuere Darreichungsformen gemäß Patent GB 2 222 770 beinhalten Lösungswege durch die Erzeugung von Mikroemulsionen. Diese Systeme bestehen aus 4 bis 6 Komponenten, die ein kompliziertes System aus Wirkstoff, lipophiler, hydrophiler Phase und einem oberflächenaktivem Stoff bilden. Systeme dieser Art beinhalten ein erhöhtes Risiko der Kreuzreaktion sowie das Risiko, daß einer der verwendeten Stoffe vom Patienten nicht vertragen wird.

Aus der DE-PS 39 24 207 ist ein Verfahren zur Herstellung peroral applizierbarer stabiler wässriger Injektionslösungen zur intravenösen Verabreichung bekannt, wonach

- a) 1 Gewichtsteil Cyclosporin
- b) 8-13 Gewichtsteile von 1 oder mehr Monoester einer bzw. von gesättigten Hydroxyfettsäuren mit Polyethylenglykol und

c) 1-3 Gewichtsteilen von 1 oder mehr 1-und /oder mehrwertigen Alkoholen
5 vermischt werden.

Oral anwendbare Arzneiformen sind in diesem Patent nicht hergestellt und
untersucht worden. Wenn man versucht, diese Rezepturen mit Wasser zu
verdünnen kommt es zu Ausfällungen des Cyclosporins und damit zu einer
wesentlichen Einschränkung der Bioverfügbarkeit.

10 Alle kommerziell erhältlichen Darreichungsformen enthalten ölige, lipophile
Bestandteile (Maisöl, Kernöl, Maisöl-mono-di-tri-glyceride) und ein bzw. mehrere
Detergenzien sowie ein- oder mehrwertige Alkohole.

15 Aus der DE-OS 38 43 054 ist zu entnehmen, daß sich orthorhombisch kristalline
Formen wie CY-A/X-II und vor allem CY-A/X-III besonders gut zur Herstellung
galenischer Formen eignen. Diese Formulierungen sollen Ciclosporin in stabiler
und feinteiliger Form enthalten und/oder über eine bessere Stabilität verfügen
oder günstigere Freisetzungseigenschaften aufweisen. Bevorzugt kommen
20 diese Formen zur topisch dermalen oder topisch ophthalmischen Anwendung.
Das beschriebene Herstellungsverfahren für die solvatreie orthorhombische
Kristallform unter Verwendung von Ultraschall ist im technischen Maßstab
schwer zu realisieren.

25 Gleichfalls wird dargestellt, daß Ciclosporin in amorpher Form weniger gut für
die Herstellung von Darreichungsformen geeignet ist.

Die dargestellte Problematik wurde dadurch erfindungsgemäß gelöst, daß
überraschender Weise festgestellt wurde, daß in Darreichungsformen
des Ciclosporins zur oralen Applikation mit einfacher Zusammensetzung und
30 hoher

Bioverfügbarkeit in Form von Trinklösung oder Kapseln enthaltend:

a) 0,5 bis 2, bevorzugt 1 Gewichtsteile von einem oder mehreren amorphe(n)
Cyclosporin(en) als Wirkstoff

35 b) 6 bis 9, bevorzugt 7,5 Gewichtsteile ein oder mehrere Polyethylenglykol-
Monoester von gesättigten C 10 bis C22 Hydroxyfettsäuren, vorzugsweise
SOLUTOL® HS15

c) 1-3, bevorzugt 2 Gewichtsteile ein oder mehrere ein- oder mehrwertige
Alkohole als Co-Lösungsmittel vorzugsweise Ethanol und Propylenglykol

die Löslichkeit des (der) Cyclosporin(e)s insbesondere in Verdünnungen mit Wasser bei Einhaltung dieser speziellen Mengenverhältnisse wesentlich erhöht ist.

Das war nicht normalerweise anzunehmen, da vergleichbare Darreichungsformen Polyethylenglycolester von Fettsäuren nur als zusätzlichen Lösungsvermittler zwischen hydrophober und hydrophiler Phase einsetzen.

Es war daher um so überraschender, daß eine derartige Rezeptur eine Bioäquivalenz zu kommerziellen Produkten (s.o.) zeigte.

Insbesondere war es nicht vorauszusehen, daß eine so einfache Rezeptur ohne lipophile Komponente derartig hohe Bioverfügbarkeiten erreichen konnte.

Es wurde ferner gefunden, daß gerade der Einsatz von amorphem Cyclosporin in einer oralen Applikationsform zu besonders guten Lösungseigenschaften in Rezepturen mit einem Gehalt an Cyclosporin $> 5\%$ führt, die auch in Verdünnungen mit Wasser als stabile, klare Lösung erhalten bleiben.

Gegenstand der Erfindung sind daher orale Darreichungsformen, welche als Trinklösung oder abgefüllt in Kapseln folgende Bestandteile in folgenden Mengenverhältnissen enthalten:

- a) 0,5-2 Gewichtsteile bevorzugt 1 Gewichtsteil ein oder mehrere Cyclosporine, insbesondere Cyclosporin A oder G, welches in amorpher Form eingesetzt wird
- b) 6 - 9 Gewichtsteile, bevorzugt 7,5 Gewichtsteile ein oder mehrere Polyethylenglycol-Monoester mit im Molekül gebundenen gesättigten C10 bis C22 -Hydroxyfettsäureanteilen, insbesondere SOLUTOL[®] HS 15
- c) 1 bis 3 Gewichtsteile, vorzugsweise 2 Gewichtsteile ein oder mehrere ein- oder mehrwertige Alkohole als Co-Lösungsmittel vorzugsweise Ethanol und Propylenglykol.

Bei dem ebenfalls erfindungsgemäßen Herstellungsverfahren ist darauf zu achten, daß die Mengenverhältnisse eingehalten werden und daß das Cyclosporin unter ständigem Rühren bei Raumtemperatur zunächst vollständig in Ethanol gelöst wird und anschließend ebenfalls unter ständigem Rühren und

auch bei Raumtemperatur die Zugabe von Propylenglykol und Solutol[®] HS 15 erfolgt. Die nach diesem Verfahren hergestellten Lösungen enthalten 100mg/ml Wirkstoff.

Die Konfektionierung als Trinklösung oder Kapseln erfolgt in bekannter Weise z. B. in Kapseln zu je 100mg, 50 mg oder 25 mg Wirkstoff.

- 10 Die Herstellung der erfindungsgemäßen Zusammensetzung wird in den nachfolgenden Beispielen näher erläutert :

Beispiel 1

100 g amorphes Cyclosporin A werden unter Rühren bei Raumtemperatur in 127 ml Ethanol gelöst. Anschließend werden unter weiterem Rühren bei Raumtemperatur 96 ml Propylenglykol zugegeben. Nach klarem Lösen des Cyclosporin A werden 750 g Solutol[®] HS 15 bei weiterem Rühren zugegeben. Es entsteht eine klare, viskose Lösung mit einem Gehalt von 100 mg/ml Cyclosporin A.

Beispiel 2

Eine nach Beispiel 1 hergestellte Cyclosporin-A-Lösung wird im Verhältnis 1 : 40 mit Wasser verdünnt. Die erhaltene Lösung bleibt über mehrere Monate klar und stabil.

Patentansprüche

5

1. Neue Zubereitungsformen des Ciclosporins zur oralen Applikation mit einfacher Zusammensetzung und hoher Bioverfügbarkeit in Form von Trinklösung oder Kapseln enthaltend:

- 10 a) 0,5 bis 2, bevorzugt 1 Gewichtsteil ein oder mehrere amorphe(s) Cyclosporin(e) als Wirkstoff
- b) 6 bis 9, bevorzugt 7,5 Gewichtsteile ein oder mehrere Polyethylenglykol-Monoester von gesättigten C10 - C22 Hydroxyfettsäuren, vorzugsweise SOLUTOL® HS 15
- 15 c) 1-3, bevorzugt 2 Gewichtsteile ein oder mehrere ein- oder mehrwertige Alkohole als Co-Lösungsmittel vorzugsweise Ethanol und Propylenglykol sowie deren Herstellung.

2. Darreichungsform nach Anspruch 1, worin als Wirkstoff Cyclosporin A oder Cyclosporin G in amorpher Form eingesetzt werden.

20

3. Verfahren zur Herstellung der neuen Zubereitungsformen des Ciclosporins zur oralen Applikation mit einfacher Zusammensetzung und hoher Bioverfügbarkeit in Form von Trinklösung oder Kapseln nach Anspruch 1 und 2 in dem zunächst unter Rühren bei Raumtemperatur

- 25 a) 100 g amorphes Cyclosporin, insbesondere Cyclosporin A in 127 ml Ethanol gelöst werden
- b) ebenfalls unter Rühren und bei Raumtemperatur die Zugabe von 96 ml Propylenglykol erfolgt und abschließend ebenfalls unter Rühren bei Raumtemperatur
- 30 c) 750 g Solutol® HS 15 zugefügt werden, wobei eine klare, viskose Lösung des Cyclosporin A entsteht, die in an sich bekannter Weise als Trinklösung oder Kapseln abgefüllt wird.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int'l Application No
PCT/DE 95/00951

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 A61K38/13 A61K47/14 A61K47/10 A61K9/48

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|--|-----------------------|
| A | GB,A,2 221 157 (BIOGAL GYOGYSZERGYAR) 31 January 1990 cited in the application see claims 1,2,5,6 --- | 1-3 |
| E | WO,A,95 22982 (CHONG KUN DANG) 31 August 1995 see claims 1,5,14 see page 7, line 31 - page 8, line 23 see page 11, line 18 - line 34 see page 13; example 1 ----- | 1-3 |

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

28 November 1995

Date of mailing of the international search report

04.01.96

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Ventura Amat, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/DE 95/00951

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| GB-A-2221157 | 31-01-90 | AU-B- 614862 | 12-09-91 |
| | | AU-B- 3884589 | 01-02-90 |
| | | BE-A- 1004323 | 03-11-92 |
| | | CA-A- 1332712 | 25-10-94 |
| | | CH-A- 679120 | 31-12-91 |
| | | DE-A, C 3924207 | 25-01-90 |
| | | FI-B- 92556 | 31-08-94 |
| | | FR-A- 2635265 | 16-02-90 |
| | | GR-A- 89100467 | 27-06-90 |
| | | JP-A- 3115227 | 16-05-91 |
| | | LU-A- 87560 | 18-02-91 |
| | | NL-A- 8901902 | 16-02-90 |
| | | NO-B- 175287 | 20-06-94 |
| | | PT-B- 91246 | 04-05-95 |
| | | SE-A- 8902588 | 22-01-90 |
| | | US-A- 5047396 | 10-09-91 |
| | | US-A- 5189204 | 23-02-93 |
| WO-A-9522982 | 31-08-95 | AU-B- 7709194 | 11-09-95 |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE 95/00951

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 6 A61K38/13 A61K47/14 A61K47/10 A61K9/48

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehorende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|--|--------------------|
|------------|--|--------------------|

| | | |
|---|---|-----|
| A | GB,A,2 221 157 (BIOGAL GYOGYSZERGYAR) 31. Januar 1990 in der Anmeldung erwähnt siehe Ansprüche 1,2,5,6 --- | 1-3 |
| E | WO,A,95 22982 (CHONG KUN DANG) 31. August 1995 siehe Ansprüche 1,5,14 siehe Seite 7, Zeile 31 - Seite 8, Zeile 23 siehe Seite 11, Zeile 18 - Zeile 34 siehe Seite 13; Beispiel 1 ----- | 1-3 |

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen:

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

28. November 1995

Abmeldedatum des internationalen Recherchenberichts

04.01.96

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Ventura Amat, A

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE 95/00951

| Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument | Datum der Veröffentlichung | Mitglied(er) der Patentfamilie | Datum der Veröffentlichung |
|--|-------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| GB-A-2221157 | 31-01-90 | AU-B- 614862 | 12-09-91 |
| | | AU-B- 3884589 | 01-02-90 |
| | | BE-A- 1004323 | 03-11-92 |
| | | CA-A- 1332712 | 25-10-94 |
| | | CH-A- 679120 | 31-12-91 |
| | | DE-A, C 3924207 | 25-01-90 |
| | | FI-B- 92556 | 31-08-94 |
| | | FR-A- 2635265 | 16-02-90 |
| | | GR-A- 89100467 | 27-06-90 |
| | | JP-A- 3115227 | 16-05-91 |
| | | LU-A- 87560 | 18-02-91 |
| | | NL-A- 8901902 | 16-02-90 |
| | | NO-B- 175287 | 20-06-94 |
| | | PT-B- 91246 | 04-05-95 |
| | | SE-A- 8902588 | 22-01-90 |
| | | US-A- 5047396 | 10-09-91 |
| | | US-A- 5189204 | 23-02-93 |
| WO-A-9522982 | 31-08-95 | AU-B- 7709194 | 11-09-95 |